

Avaliação do protocolo de quimioterapia TPE, em doentes com Cancro da Cabeça e Pescoço submetidos a tratamento no Centro Hospitalar do Porto

INÊS MARIA PAIS DA SILVA FONTES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**
Artigo de Investigação Médica

2017

Inês Maria Pais da Silva Fontes¹

Avaliação do protocolo de quimioterapia TPE, em doentes com Cancro da Cabeça e Pescoço submetidos a tratamento no Centro Hospitalar do Porto

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Ano letivo 2016/2017

Orientadora: Dra. Ana Ferreira Castro²

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 PORTO

¹ Aluna de Mestrado Integrado em Medicina.

² Assistente Hospitalar de Oncologia Médica no Centro Hospitalar do Porto. Professora auxiliar da Unidade Curricular de Medicina I, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Porto, Junho de 2017

Índice

I.	Resumo	4
II.	Abstract	6
III.	Introdução	8
IV.	Métodos	11
1.	Participantes e Protocolos de Tratamento	11
2.	Variáveis e instrumentos	12
3.	Análise de dados	12
V.	Resultados	13
1.	Caraterização da Amostra	13
2.	Tratamento	13
3.	Resposta tumoral	14
4.	Sobrevivência global	14
5.	Tabela I	16
6.	Tabela II	17
7.	Tabela III	17
8.	Figura 1	17
9.	Figura 2	18
10.	Figura 3	18
VI.	Discussão	19
VII.	Referências	23
VIII.	Agradecimentos	27
IX.	Anexo I	28

Resumo

Introdução: O diagnóstico de cancro da cabeça e pescoço ocorre geralmente em estadios avançados da doença, requerendo uma abordagem terapêutica combinada que permita o seu controlo locoregional e à distância. Nos últimos anos tem-se verificado uma melhoria da sobrevivência destes doentes, tornando urgente o desenvolvimento de esquemas de tratamento factíveis, eficazes e cuja toxicidade minimize repercussões funcionais a longo prazo. A inclusão do cetuximab numa combinação quimioterápica amplamente conhecida, composta por cisplatina e docetaxel, teve como propósito melhorar os resultados clínicos associados às abordagens terapêuticas existentes, nomeadamente ao nível da sobrevivência e da qualidade de vida destes doentes.

Objetivo: Avaliar o benefício da utilização do protocolo de quimioterapia composto por cisplatina, docetaxel e cetuximab - designado TPE - em doentes com cancro da cabeça e pescoço, no Centro Hospitalar do Porto, entre setembro de 2014 e dezembro de 2016.

Metodologia: Estudo, observacional e retrospectivo, em que foram recolhidos dados do processo clínico eletrónico dos doentes com cancro da cabeça e pescoço submetidos a tratamento com cisplatina, docetaxel e cetuximab, entre setembro de 2014 e dezembro de 2016, no Centro Hospitalar do Porto. Com base nos dados recolhidos foi estimada a sobrevivência global da amostra.

Resultados: A amostra em estudo é maioritariamente do sexo masculino, com uma idade média ao diagnóstico de 56 anos. Relativamente à caracterização da doença, o estadio IVa foi o mais representativo ao diagnóstico, assim como a etiologia epidermóide e a localização laríngea. A maioria dos doentes apresenta história de consumo etílico e/ou tabágico. Com a realização do protocolo de tratamento anteriormente citado, foi possível observar uma taxa de resposta global de 100%, com 11 respostas completas (46%) e 13 respostas parciais (54%). No que concerne ao *outcome* primário do estudo, e perante um *follow-up* médio de 13,67 meses, foi aferido um tempo de sobrevivência global mediano de 21,22 meses.

Conclusão: O protocolo de tratamento em estudo, quando utilizado em doentes com cancro da cabeça e pescoço localmente avançado ou metastático, aumenta a mediana do tempo de sobrevivência global de forma bastante satisfatória, sugerindo ser uma alternativa terapêutica promissora, carecendo, no entanto, de ensaios clínicos de fase III que confirmem estes resultados.

Palavras-chave: Cancro da cabeça e pescoço, quimioterapia de indução, quimioterapia paliativa, radioterapia, cisplatina, docetaxel, cetuximab, TPE, sobrevivência global.

Abstract

Background: Head and neck cancer diagnosis usually occurs in advanced stages of the disease, requiring an effective therapeutical approach which allows the physician to supervise it locoregionally and by distance. In recent years, a substantial rise has been noted regarding the average survivorship on patients with the aforementioned conditions, which encourages a continuing evolution towards the development of feasible, effective and low-toxicity treatment methods, downgrading long-term collateral damage. The purpose of including cetuximab on a wide-known chemotherapeutic combination – composed by cisplatin and docetaxel – was to achieve better overall clinic results associated with current therapeutical procedures, especially by increasing both survivorship and life quality given to those patients.

Purpose: Analysis of the global benefits derived from a chemotherapy scheme composed by cisplatin, docetaxel and cetuximab – designated TPE – on patients diagnosed with head and neck cancer treated at Centro Hospitalar do Porto, between September 2014 and December 2016.

Methodology: For the sake of the presented analysis, the data was collected between September 2014 and December 2016 through the examination of clinical processes of head and neck cancer patients from Centro Hospitalar do Porto, whose treatment combined the use of cisplatin, docetaxel and cetuximab. The provided data was then used to estimate the global life expectancy of the assembled sample.

Results: The study's sample is mostly composed by men, and the age average at which the disease was diagnosed stands at 56. Regarding the tumor characterization, the most common at the diagnosis was the IVa state, as were the epidermoid etiology and the laryngeal localization. Most of the patients has or has had history of alcohol and/or smoking habits. The application of the TPE scheme promoted an overall response of 100%, 46% of which were of complete response (11 in total) and 54% partial (13 in total). The primary outcome of the study, along with an average follow-up of 13,67 months, was a median overall survival of 21,22 months.

Conclusion: The analyzed procedure protocol, through the implementation on head and neck cancer patients in an advanced or metastatic stage, leads to a satisfactory median rise on global survivorship, proving this one to be a promising therapeutical alternative. However, it is necessary for those results to be reinforced and reaffirmed through phase III clinical trials.

Key words: Head and neck cancer, induction chemotherapy, palliative chemotherapy, radiotherapy, cisplatin, docetaxel, cetuximab, TPE, global survivorship.

Introdução

O cancro da cabeça e pescoço ocupa atualmente uma posição de relevo no domínio das doenças oncológicas. Esta premissa é fundamentada pelo sinergismo existente entre os dados epidemiológicos mundiais, que descrevem que esta entidade é responsável por 8% dos diagnósticos oncológicos realizados em idade adulta (1), apresentando uma média de 550 000 novos casos por ano. (2) Os dados europeus aferidos mais recentemente, e que se reportam a 2012, concluem a existência de aproximadamente 250 000 novos casos anuais. (3) Portugal apresenta uma das taxas de incidência e mortalidade mais elevadas da Europa, contando anualmente com 2 500 novos casos da doença e com uma taxa de mortalidade que atinge os 19%. No entanto, e apesar do citado, nos últimos anos tem sido objetivável uma melhoria gradual do tempo de sobrevivência destes doentes (4,5), tornando urgente a disponibilização de protocolos terapêuticos cujo potencial de toxicidade seja mais aceitável, minimizando assim as repercussões funcionais negativas num tempo de vida que tende a ser cada vez mais longo.

Os tumores da cabeça e pescoço agregam um grupo heterogéneo de neoplasias com origem nas mucosas de revestimento ou nas estruturas de suporte das vias aerodigestivas superiores. A localização destas neoplasias em estruturas envolvidas em funções fisiológicas e sociais vitais é passível de provocar efeitos profundamente deletérios na qualidade de vida dos doentes afetados. Histologicamente, mais de 90% das neoplasias malignas citadas corresponde a carcinomas de células escamosas (6), sendo que o consumo de álcool e de tabaco, isolado ou em associação, é um fator de risco comum para o seu desenvolvimento. (7) A contextualização atual da doença torna importante a referência de um outro fator de risco - a infeção pelo vírus do papiloma humano, relevante sobretudo em neoplasias localizadas na orofaringe e presentes em indivíduos mais jovens e sem outros fatores de risco. (7,8)

O cancro da cabeça e pescoço, quando diagnosticado em estadios precoces, tem potencial curativo. No entanto, a maioria dos diagnósticos ocorre em estadios localmente avançados da doença, tornando o controlo locoregional no objetivo primário da abordagem terapêutica. O tratamento *standard* inicialmente preconizado, composto por cirurgia e radioterapia, permitia que apenas 30 a 50% dos doentes com doença localmente avançada vivesse durante 3 anos, facto que adquire um relevo excedente pelas taxas de recorrência locoregional e de metastização à distância associadas - 40 a 60%. (9-13) A quimioradioterapia concomitante à base de sais de platina constituiu

assim uma mudança no paradigma do tratamento do cancro da cabeça e pescoço, tendo-se tornado o tratamento *standard* para a doença irresssecável. No entanto, mesmo os regimes de quimioradioterapia mais eficazes, apesar de melhorarem o controlo local da doença, estão associados a toxicidades significativas e a um risco relativo de recorrência à distância de até 40%. (14-17) Desta forma, surge uma outra abordagem terapêutica - a quimioterapia de indução, cujo principal objetivo é reduzir a probabilidade de metastização e recidiva em doentes com neoplasias malignas localmente avançadas, bem como conseguir um melhor controlo locoregional da doença.

Diversos ensaios, alguns com intuito curativo, analisaram a aplicação desta abordagem quimioterápica inicial em doentes com cancro da cabeça e pescoço localmente avançado, utilizando como indutores o docetaxel, a cisplatina e o fluorouracilo (TPF). A resposta clínica e tumoral revelou-se satisfatória e propiciadora de um prolongamento consistente do tempo de sobrevivência. (18-21) Contudo, a sua toxicidade tornou o desenvolvimento de um protocolo de indução menos tóxico e potencialmente mais eficaz do que o TPF um objetivo amplamente disseminado na comunidade científica. Na premência deste contexto surge interesse pelo cetuximab, um anticorpo monoclonal pertencente à subclasse de imunoglobulinas G1 que, para além de ativar a imunidade celular antitumoral (22,23), atua como antagonista competitivo do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), inibindo a sua ativação (24). A incidência maioritária de cancros da cabeça e pescoço com etiologia epidermóide, bem como a associação consistente entre a sobreexpressão do EGFR e o desenvolvimento de carcinomas de células epiteliais, nomeadamente escamosas, tornam perceptível o potencial papel basilar do cetuximab no tratamento destas neoplasias.

Em suma, a inserção da cisplatina nos protocolos de tratamento do cancro da cabeça e pescoço, ocorrida há 30 anos, condicionou uma melhoria muito pouco significativa do tempo de sobrevivência (25), cuja estagnação adquiriu um teor preocupante. Novos protocolos de tratamento, incluindo os sequenciais que incorporam terapêuticas-alvo (como o cetuximab), têm demonstrado ser capazes de aumentar esta sobrevivência há muito estagnada, para além de conferirem perfis de toxicidade mais favoráveis. Sendo o cetuximab o único agente terapêutico-alvo aprovado no tratamento do cancro da cabeça e pescoço, e que demonstrou aumentar a eficácia clínica da radioterapia em doença localmente avançada (13) e da quimioterapia com platina em doença recidivante e metastática (26), torna-se importante a avaliação das suas propriedades quimio e radiosensibilizantes. Sendo assim, o presente artigo de investigação tem como

principal objetivo aferir de uma forma observacional e retrospectiva o tempo de sobrevivência global conferido pelo protocolo de quimioterapia TPE, composto por cisplatina, docetaxel e cetuximab, em doentes com cancro da cabeça e pescoço submetidos a tratamento no Centro Hospitalar do Porto, entre setembro de 2014 e dezembro de 2016. A partir dos resultados obtidos pretende-se relacionar a utilização deste protocolo com a melhoria da sobrevivência e da qualidade de vida dos doentes, aferindo assim se se trata de uma alternativa terapêutica válida para os mesmos.

Métodos

Participantes e Protocolos de Tratamento

Os participantes do estudo foram selecionados da amostra de doentes com diagnóstico confirmado de cancro da cabeça e pescoço, submetidos a tratamento no Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto. A recolha de dados foi levada a cabo entre 1 de outubro de 2016 e 3 de maio de 2017. Os critérios de inclusão foram: a) ter confirmação do diagnóstico patológico de cancro da cabeça e pescoço (qualquer subtipo), b) ter sido submetido a tratamento entre setembro de 2014 e dezembro de 2016, c) o tratamento instituído incluir o protocolo de quimioterapia TPE. Não foram utilizados critérios de exclusão.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsínquia de 1964 e tendo em conta as suas alterações posteriores. O presente estudo foi aprovado pelo Comité de Ética do Centro Hospitalar do Porto, encontrando-se em conformidade com a totalidade das normas éticas aplicáveis, nacionais e institucionais (*anexo 1*).

Foram recrutados 24 doentes com cancro da cabeça e pescoço, elegíveis segundo o cumprimento rigoroso dos critérios de inclusão supracitados. Destes, 17 apresentavam doença localmente avançada ao diagnóstico, tendo sido submetidos a tratamento com intuito curativo - TPE de indução, seguido de radioterapia e cetuximab concomitantes; 7 doentes, por apresentarem doença recidivante ou metastática, realizaram tratamento paliativo com TPE e cetuximab de manutenção subsequente.

O protocolo de quimioterapia TPE preconiza a realização de três ciclos de tratamento intervalados por 21 dias e compostos por: docetaxel (dose intravenosa de 75 mg/m^2 , no dia 1 de cada ciclo), cisplatina (dose intravenosa de 75 mg/m^2 , no dia 1 de cada ciclo) e cetuximab (dose intravenosa de 400 mg/m^2 no dia 1 e de 250 mg/m^2 nos dias 8 e 15 de cada ciclo). Os doentes que foram tratados com intuito curativo realizaram o protocolo acima descrito, seguido de radioterapia e cetuximab semanal (dose intravenosa de 250 mg/m^2) durante 7 semanas. Nos doentes submetidos a tratamento paliativo, o protocolo de quimioterapia TPE foi complementado com cetuximab semanal (dose intravenosa de 250 mg/m^2) até que a toxicidade ou a progressão da doença justificassem a sua suspensão.

Variáveis e instrumentos

Para a realização do presente estudo, observacional e retrospectivo, foram consultados os processos clínicos eletrónicos dos doentes selecionados, tendo os dados recolhidos sido categorizados em três domínios - pessoal (sexo, idade e ECOG Scale of Performance Status (ECOG PS) ao diagnóstico, história de hábitos etílicos e/ou tabágicos, data do último procedimento realizado no Centro Hospitalar do Porto e data de óbito - se aplicável), patológico (localização, caracterização histológica e estadió da neoplasia) e terapêutico (objetivo do tratamento, esquema terapêutico cumprido e resposta tumoral).

O *outcome* primário do estudo é o tempo de sobrevivência global, tendo este sido calculado com base na data de diagnóstico da entidade nosológica em estudo e na data do último procedimento a que o doente foi submetido no Centro Hospitalar do Porto. No caso dos doentes que faleceram durante o *follow-up*, a data do último procedimento realizado foi substituída pela data de óbito.

A resposta tumoral surge como *outcome* secundário, tendo sido aferida clínica e imagiologicamente de acordo com os critérios de Recist 1.1, após o término do protocolo de quimioterapia TPE.

Análise de dados

A análise de dados foi efetuada com recurso ao SPSS Statistics (Versão 23), através do qual foi levada a cabo uma análise estatística descritiva da sobrevivência, calculando a mediana, o erro padrão, o valor mínimo e o valor máximo, com um intervalo de confiança de 95%. Esta análise foi realizada para a totalidade da amostra e para cada um dos grupos de tratamento - de indução e paliativo - individualmente. As curvas de sobrevivência apresentadas foram obtidas através do método de Kaplan-Meier. Procedeu-se também a uma revisão da literatura publicada sobre o tema em abordagem, na base de dados *Medline*, de forma a enriquecer a sua contextualização.

RESULTADOS

Caraterização da Amostra

No presente estudo foram incluídos 24 doentes. As características sociodemográficas e da doença são apresentadas na **Tabela I**, onde se pode observar que a amostra é maioritariamente constituída por indivíduos do sexo masculino (n=23; 96%) e que a idade média de diagnóstico da doença é de 56 anos (apresentando um intervalo 40-72 anos), sendo que a maioria dos doentes apresentava, nessa altura, um ECOG PS 1 (n=21; 88%). Relativamente ao estadiamento, o estadio IVa era o mais incidente ao diagnóstico (n=13; 54%), assim como a etiologia epidermóide (n=23; 96%) e a localização laríngea (n=8; 33%). No que concerne aos fatores de risco, foram analisados os padrões de consumo etílico e tabágico e verificou-se que a maioria dos doentes tem história tabágica associada (n=23; 96%), com consumo predominantemente ativo (n=16; 67%). Relativamente ao consumo de álcool, 83% dos doentes (n=20) mantém consumo etílico. A maioria dos doentes (n=19; 79%) apresenta história de consumo de álcool e tabaco associados.

No subgrupo de doentes submetido a quimioterapia de indução com TPE, a idade média de diagnóstico é de 55 anos (apresentando um intervalo 40-71 anos), sendo que a maioria apresentava, nessa altura, um ECOG PS 1 (n=15; 88%) e um estadio IVa da doença (n=13; 76%).

Os doentes que foram tratados com intuito paliativo apresentam uma idade média de diagnóstico de 58 anos (com um intervalo 48-72 anos), sendo que a maioria apresentava um ECOG PS 1 (n=6; 86%) e um estadio IVc da doença (n=6; 86%) ao diagnóstico.

Tratamento

De um total de 17 doentes proposto para tratamento com intuito curativo, todos iniciaram quimioterapia de indução e a maioria (n=15; 88%) completou os três ciclos de TPE preconizados; 2 doentes cumpriram apenas um ciclo de TPE - um com necessidade de internamento por dispneia grave e outro por reação anafilática à terceira infusão de cetuximab. Dos 15 doentes que cumpriram três ciclos de TPE, 14 receberam todas as doses planeadas de cisplatina, docetaxel e cetuximab, sendo que apenas 1 doente necessitou de redução de 25% da dose de cisplatina por doença arterial periférica. No que concerne ao tratamento subsequente à quimioterapia de indução, dos 15 doentes que concluíram os três ciclos de TPE, 14 iniciaram radioterapia e cetuximab concomitantes; 1 doente perdeu-se no *follow-up*. 9 doentes (53%) completaram as sete

semanas de quimiorradioterapia; 5 doentes (29%) suspenderam o tratamento antecipadamente pelo desenvolvimento de reações de toxicidade de grau 3 (n=4; 24%), incluindo mucosite e radioimunodermite, ou por progressão da doença (n=1; 6%).

Relativamente ao subgrupo de 7 doentes proposto para tratamento paliativo, todos iniciaram quimioterapia com TPE e a maioria (n=6; 86%) completou três ciclos de tratamento; 1 doente realizou apenas um ciclo de TPE, com decisão de suspensão do tratamento por desenvolvimento de choque séptico em contexto de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*. Dos 6 doentes que completaram três ciclos de TPE, 5 iniciaram terapêutica de manutenção com cetuximab semanal; 1 doente perdeu-se no *follow-up*. À data da última atualização de dados, apenas 1 doente (14%) se encontrava sob tratamento com cetuximab semanal, enquanto que os restantes (n=4; 57%) suspenderam a terapêutica por toxicidade cutânea (n=1; 14%) ou por progressão da doença (n=3; 43%). O número médio de infusões de cetuximab de manutenção foi de 16 (com um intervalo 2-28 infusões).

Resposta tumoral

Analisando os resultados obtidos na totalidade da amostra, apresentados na **Tabela II**, observa-se uma taxa de resposta global à terapêutica de 100%, com 11 respostas tumorais completas (46%) e 13 respostas parciais (54%). No subgrupo de doentes tratado com quimioterapia de indução, seguida de radioterapia e cetuximab, foram obtidas 8 respostas completas (47%) e 9 respostas parciais (53%). Os doentes submetidos a tratamento paliativo apresentaram 4 respostas parciais (57%) e 3 respostas completas (43%).

Sobrevivência global

À data da última atualização de dados, os doentes tinham sido seguidos por um período médio de 13,67 meses (com um intervalo 3-28 meses). O tempo de sobrevivência global mediano da totalidade da amostra, apresentado na **Tabela III**, foi de 21,22 meses; 17,20 meses no subgrupo submetido a tratamento de indução e 23,71 meses no submetido a tratamento paliativo. As curvas de sobrevivência da totalidade da amostra e de cada um dos grupos de tratamento encontram-se representadas nas **Figuras 1, 2 e 3**.

No total faleceram 7 doentes (29%), 5 pertencentes ao subgrupo tratado com intuito curativo e 2 submetidos a tratamento paliativo. Dos 7 doentes que faleceram, 2 (8%) não apresentavam evidência de doença na última consulta realizada, enquanto que os restantes 5 (21%) faleceram por progressão da doença. Não se objetivaram mortes

relacionadas com o tratamento instituído. Sendo assim, à data da última colheita de dados encontravam-se vivos 17 doentes (71%), 12 pertencentes ao subgrupo tratado com TPE de indução e 5 submetidos a TPE paliativo.

Tabela I. Caraterização sociodemográfica e da doença.

	Número	%
Dimensão da amostra	24	100
Masculino	23	96
Feminino	1	4
Idade média ao diagnóstico, anos (mínimo e máximo)	56	40-72
ECOG PS		
0	2	8
1	21	88
2	1	4
Estadio		
IVa	13	54
IVb	4	17
IVc	7	29
Histologia		
Epidermóide	23	96
Pouco diferenciado	1	4
Localização		
Cavidade oral	4	17
Língua	4	17
Orofaringe	5	21
Faringe	2	8
Laringe	8	33
Nasofaringe	1	4
História tabágica		
Ativa	16	67
Passada	7	29
Ausente	1	4
Hábitos alcoólicos		
Presentes	20	83
Ausentes	4	17

Tabela II. Resposta tumoral.

	Taxa de resposta (%)	Respostas completas (%)	Respostas parciais (%)
TPE de indução	100	47	53
TPE paliativo	100	43	57
Global	100	46	54

Tabela III. Sobrevivência global.

	Estimativa (meses)	Erro padrão	Intervalo de Confiança de 95%	
			Limite inferior (meses)	Limite superior (meses)
TPE de indução	17,20	1,42	14,42	19,98
TPE paliativo	23,71	2,57	18,68	28,75
Global	21,22	1,97	17,35	25,09

Figura 1. Curva de sobrevivência global da totalidade da amostra.

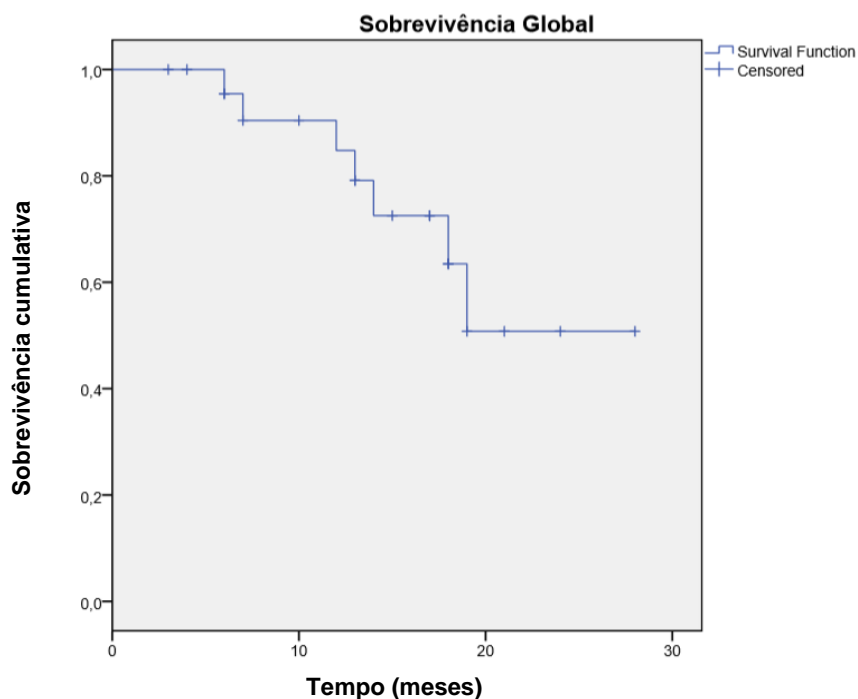


Figura 2. Curva de sobrevivência global do subgrupo tratado com TPE de indução.

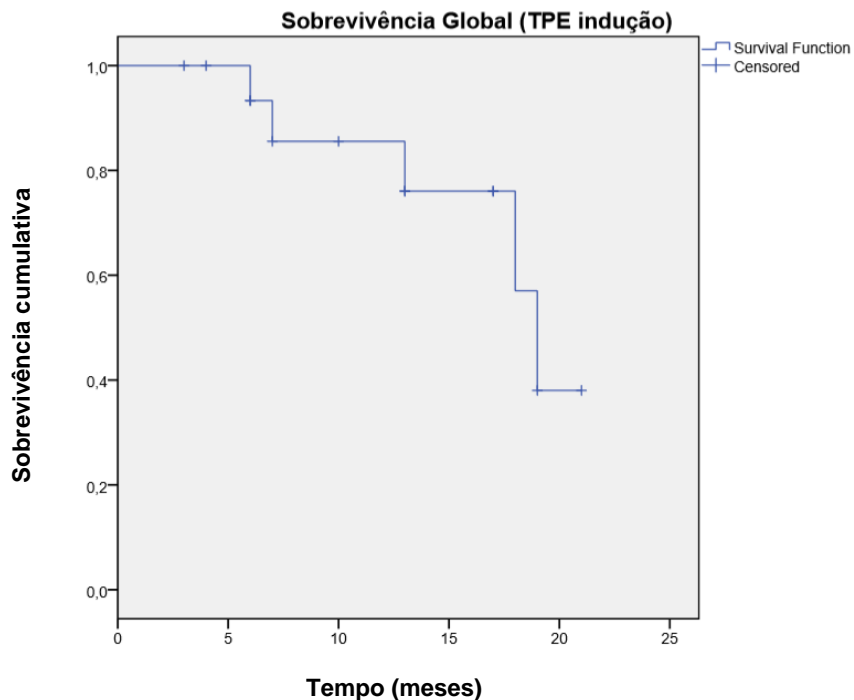
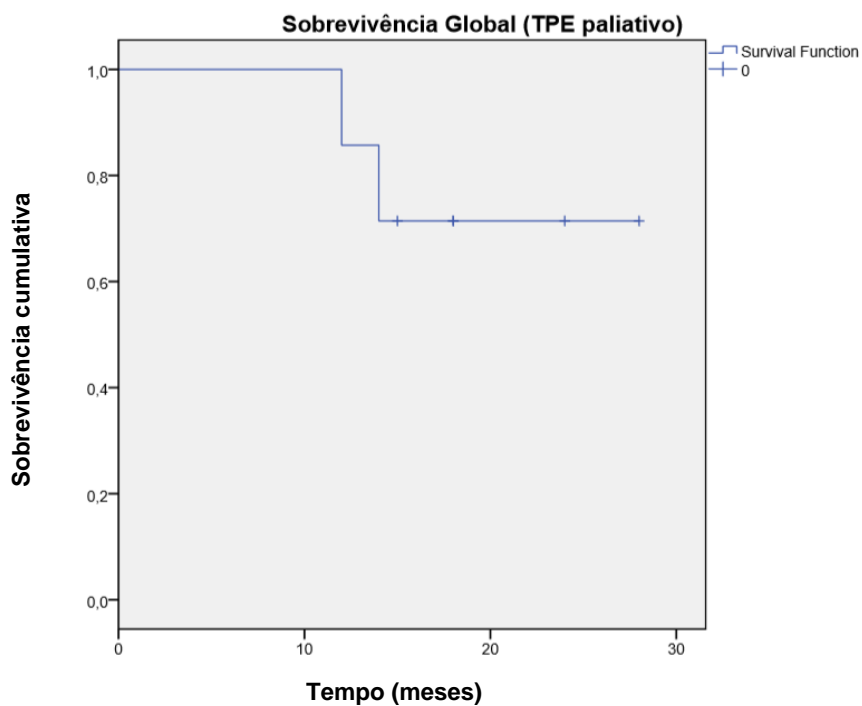


Figura 3. Curva de sobrevivência global do subgrupo tratado com TPE paliativo.



Discussão

A análise dos resultados obtidos permite concluir que a amostra de doentes em estudo apresenta uma caracterização sociodemográfica concordante com os dados descritos na literatura, nomeadamente a maior incidência da doença no sexo masculino e na quinta década de vida. (27) Para além do citado, é possível inferir uma forte associação entre o desenvolvimento de neoformações malignas da cabeça e pescoço e a presença de história de consumo tabágico ou etílico, o que reforça o papel basilar que estes elementos têm na génese da entidade em estudo, sendo por isso considerados os seus principais fatores de risco. (7) A concordância dos resultados do estudo com os dados da literatura é extensível à caracterização tumoral, com a maioria dos tumores da amostra a localizar-se anatomicamente na laringe e a corresponder histologicamente a carcinomas de células escamosas. Alguns estudos apontam um tendencial aumento de incidência de cancro da cabeça e pescoço no sexo feminino, fundamentado pelo consumo crescente de álcool e de tabaco por parte das mulheres, aspeto ainda não evidenciado neste estudo. (27,28) Outros estudos referem um aumento da incidência do cancro da orofaringe em idades mais jovens, essencialmente relacionado com o aumento da incidência da infeção pelo vírus do papiloma humano, dado também ainda não visível no presente estudo. (7,8)

No que concerne ao protocolo de tratamento em estudo, que incorpora uma terapêutica-alvo com cetuximab numa combinação quimioterápica de cisplatina e docetaxel, os resultados obtidos permitem concluir uma atividade antitumoral substancial quando aplicado em doentes com cancro da cabeça e pescoço localmente avançado. A factibilidade e a atividade anti-tumoral da combinação de carboplatina, taxano e cetuximab já tinham sido descritas, mas na ausência de tratamento subsequente com cetuximab. (29) O presente estudo demonstrou que o protocolo de quimioterapia TPE, usado com intuito indutor (seguido de cetuximab e radioterapia) ou paliativo (seguido de cetuximab semanal), foi factível e condicionou taxas de toxicidade cumulativa aceitáveis, uma vez que não se verificou nenhuma morte relacionada com o tratamento, que apenas um doente desenvolveu uma reação anafilática ao cetuximab e que apenas um doente necessitou de redução da dose de cisplatina por doença arterial periférica, o que contrasta com o reportado em ensaios em que foram administradas elevadas doses de cisplatina subsequentes à indução com TPF. (30) Os resultados obtidos através da abordagem terapêutica em estudo, nomeadamente da taxa de resposta tumoral e do tempo de sobrevivência global, revelaram-se bastante promissores. Objetivou-se assim uma taxa de resposta ao tratamento de 100%, com 46% de respostas completas, e uma

sobrevivência global mediana de 21,22 meses, numa amostra em que a totalidade dos doentes apresentava, ao diagnóstico, doença em estadio IV. Compartimentando estes valores na subamostra de doentes submetida a tratamento de indução com TPE, obteve-se uma taxa de resposta global de 100%, com 47% de respostas completas, e uma sobrevivência mediana de 17,20 meses. Adicionalmente, e no que se refere ao subgrupo de doentes submetido a tratamento paliativo, a taxa de resposta global manteve-se nos 100%, com 43% de respostas completas e um tempo de sobrevivência mediano de 23,71 meses.

Posner et al (31), num ensaio de fase III em que foram comparados dois esquemas terapêuticos de indução - TPF versus cisplatina e fluorouracilo – seguidos de quimiorradioterapia com carboplatina semanal, obtiveram, no que concerne ao grupo tratado com TPF, uma taxa de resposta de 72%, com apenas 17% de respostas completas. Este resultado contrasta com o tempo de sobrevivência mediano obtido - 71 meses, numa amostra em que 84% dos doentes apresentava doença em estadio IV, e cujo *follow-up* médio foi de 42 meses.

Por outro lado, Vermorken et al (26), num ensaio de fase III em que foi analisada a eficácia do cetuximab em combinação com platina (cisplatina ou carboplatina) e fluorouracilo, seguidos de cetuximab semanal, obteve uma taxa de resposta tumoral de 36% e uma sobrevivência mediana de 10,1 meses, numa amostra seguida durante uma média de 19 meses e com 47% dos doentes com doença metastizada.

Sendo assim, a aplicação do protocolo de quimioterapia TPE com intuito indutor parece ter, pelo menos, uma eficácia comparável ao TPF, uma vez que apresenta uma taxa de resposta ao tratamento superior à obtida por Posner et al. No entanto, a comparação do tempo de sobrevivência é pouco verosímil, dada a diferença de tempo de *follow-up* entre os dois estudos, carecendo assim de um estudo com um *follow-up* mais alargado e que permita aumentar a assertividade da comparação. No que concerne aos resultados obtidos no subgrupo tratado paliativamente com TPE, os resultados ao nível da taxa de resposta e do tempo de sobrevivência global parecem ser superiores aos reportados por Vermorken et al, em amostras cuja caracterização sociodemográfica é legitimamente comparável.

Haddad et al (32) avaliaram, num ensaio de fase I com doentes com cancro da cabeça e pescoço em estadio avançado, a adição de cetuximab a um esquema de indução com TPF. No entanto, a necessidade de limitação de doses pela toxicidade inerente, apesar

da redução da dose de fluorouracilo, suscitou preocupação acerca da viabilidade desta abordagem terapêutica. A adição de cetuximab ao protocolo inicial com TPF também foi investigada num ensaio de fase II, em doentes com doença em estadio IV irresssecável (33). Após a indução, os doentes foram submetidos a tratamento com cetuximab semanal e radioterapia concomitante. A taxa de resposta global após 4 ciclos de indução foi de 78%, enquanto que a taxa de respostas completas melhorou de 14% após 2 ciclos para 24% após 4 ciclos. A percentagem de doentes que desenvolveu neutropenia febril foi de 26% e existiram duas mortes relacionadas com o tratamento.

Outra abordagem possível é a adição de cetuximab a uma combinação quimioterápica de carboplatina e paclitaxel semanais. Kies et al (29) conduziram um ensaio de fase II em doentes com doença localmente avançada. Dos doentes em estudo, 47 foram submetidos, durante 6 semanas, a tratamento semanal com carboplatina, paclitaxel e cetuximab, seguido de terapêutica locoregional selecionada de acordo com a localização da neoplasia e o seu estadio inicial. A taxa de resposta global foi de 96% e a taxa de respostas completas de 70%. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram muito promissoras: 91% e 87% aos 3 anos, respetivamente.

Em suma, o objetivo do presente estudo foi o de avaliar o protocolo de quimioterapia TPE, que inclui cetuximab, em doentes com cancro da cabeça e pescoço. Os resultados acima descritos demonstraram ser bastante promissores. Contudo, dada a reduzida dimensão da amostra, bem como o tempo de seguimento curto, constata-se a necessidade de proceder a novas investigações no sentido de explorar a factibilidade, a eficácia e a tolerância do esquema supracitado, concretizando assim resultados que aumentem a validade externa do estudo e possam contribuir para uma escolha terapêutica inequívoca e fundamentada. De forma adicional, e uma vez que o principal objetivo da inclusão do cetuximab no tratamento do cancro da cabeça e pescoço é o de aumentar a sobrevivência dos doentes e melhorar a qualidade de vida inerente ao tempo ganho, teria sido construtiva uma análise criteriosa da toxicidade inerente ao esquema em estudo, a realizar durante o tratamento e após seis meses do seu término. Desta forma, seria possível aferir potenciais efeitos laterais a curto e longo prazo que se possam repercutir negativamente na funcionalidade quotidiana destes doentes. De forma paralela, e dada a associação amplamente documentada entre o consumo etílico e/ou tabágico e o desenvolvimento da entidade nosológica em abordagem, teria sido enriquecedora a quantificação das gramas de álcool e das unidades maço ano consumidas pelos doentes da amostra. Assim, tornar-se-ia possível estabelecer uma

potencial correlação entre o grau de consumo dos elementos citados e o estadió das neoplasias associadas, bem como da resposta à terapêutica.

Por fim, e talvez numa perspetiva demasiado aliciante face às limitações óbvias de um contexto hospitalar de ordem pública, considero que seria importante a determinação no tecido tumoral da presença do vírus do papiloma humano, bem como da expressão do EGFR e de eventuais mutações que possam condicionar a resposta ao fármaco em estudo. Este aspeto adquire relevância dada a possibilidade que os dois marcadores citados poderão ter em predizer a gravidade da doença e a consequente resposta ao tratamento com cetuximab.

Referências

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al (2006) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 56:106-30.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al (2017) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 3:524-48.
3. Gatta G, Botta L, Sanchez MJ, et al (2015) Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 51:2130-43.
4. Bonner JA, et al (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11:21–8.
5. Pulte D, Brenner H (2010) Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist* 15:994-1001.
6. Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM (2013) Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol* 79:239-47.
7. Rettig EM, D'Souza G (2015) Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 24:379-96.
8. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA (2015) Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 51:727-30.
9. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al (2003) An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:92-8.
10. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 22:69-76.

11. Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al (2006) Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx — induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 24 (Suppl 18): A-5517, 284s.
12. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T (1996) Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 88:890-9.
13. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-78.
14. Adelstein DJ, Leblanc M (2006) Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer? *J Clin Oncol* 24:2624-28.
15. Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al (2004) Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 15:1179-86.
16. Garden AS (2004) Where are the at-risk cervical nodes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:1-2.
17. Garden AS, Asper JA, Morrison WH, et al (2004) Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with Stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 100:1171-78.
18. Schrijvers D, Van Herpen C, Kerger J, et al (2004) Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I–II feasibility study. *Ann Oncol* 15:638-45.
19. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, et al (2002) Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol* 25:153-9.
20. Haddad R, Colevas AD, Tishler R, et al (2003) Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil based induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: the Dana Farber Cancer Institute experience. *Cancer* 97:412-8.

21. Posner MR, Glisson B, Frenette G, et al (2001) Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 19:1096-104.
22. Lopez-Albaitero A, Ferris RL (2007) Immune activation by epidermal growth factor receptor specific monoclonal antibody therapy for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:1277-81.
23. Lopez-Albaitero A, Lee SC, Morgan S, et al (2009) Role of polymorphic Fc gamma receptor IIIa and EGFR expression level in cetuximab mediated, NK cell dependent in vitro cytotoxicity of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cancer Immunol Immunother* 58:1853-64.
24. Karamouzis MV, Grandis JR, Argiris A (2007) Therapies directed against epidermal growth factor receptor in aerodigestive carcinomas. *JAMA* 298:70-82.
25. Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J, Gerold FP, Strong EW (1977) CIS-dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 61:359-66
26. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1116-27.
27. Ruback MJ, Galbiatti AL, Arantes LM, Marucci GH, Russo A, Ruiz-Cintra MT, et al (2012) Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. *Sao Paulo Med J* 130:307-13.
28. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F (2004) Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 40:433-9.
29. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al (2010) Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol* 28:8-14.
30. Lefebvre J, Pointreau Y, Rolland F, et al (2009) Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): Preliminary results of the randomized phase II TREMPIN study. *J Clin Oncol* 27:303s.
31. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al (2007) Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 357:1705-15.

32. Haddad RI, Tishler RB, Norris C, et al (2009) Phase I study of C-TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 27:4448-53.
33. Mesia R, Vázquez S, Grau JJ, et al (2009) A single arm phase II trial to evaluate the combination of cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) as induction chemotherapy (IC) in patients (pts) with unresectable SCCHN. J Clin Oncol 27:304s.

Agradecimentos

À Dra. Ana, por ter acreditado em mim desde o primeiro dia e por me ter feito sentir que seria capaz de realizar este trabalho; pela disponibilidade, paciência e afabilidade que sempre demonstrou.

À minha Mãe e À minha Irmã, pelo amor, compreensão e apoio incondicionais.

Aos meus avós, por tudo o que sempre me deram e por todo o orgulho que têm em mim.

Ao João, por ser o meu lugar no mundo e por partilhar comigo a pulsatilidade de cada uma destas palavras.

À equipa do Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto, pela disponibilidade e simpatia com que sempre me recebeu.

Anexo I

Aprovação da Comité de Ética para a Saúde.



Hospital Santo António | Hospital Maria Pia | Maternidade Júlio Dinis | Hospital Joaquim Urbano

Largo Prof. Abel Salazar
4099-001 PORTO
www.hgsa.pt

Exma. Sra.

Inês Fontes

Aluna do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM- “Avaliação do protocolo de quimioterapia TPE, seguido de radioterapia e Cetuximab, em doentes com cancro da cabeça ou pescoço tratados no Centro Hospitalar do Porto” - N/ REF.º 2017.020 (020-DEFI /020-CES)

O Conselho de Administração do CHP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Oncologia desta Instituição e tendo como Investigador Principal, a aluna do ICBAS, Inês Fontes.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido Parecer Favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
08/03/17
Dr. PAULO BARBOSA Dr.ª ÉLIA GOMES
Presidente Vogal Executivo
Prof. Doutor JOSÉ BARROS Dr. RUI PEDROSO
Diretor Clínico Vogal Executivo
Enf.º EDUARDO ALVES
Enfermeiro Diretor

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.º.



Hospital de Santo António Maternidade Júlio Dinis Hospital Maria Pia

Largo Professor Abel Salazar
4099 - 001 PORTO
www.hgsa.pt

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE **TRABALHO ACADÉMICO - MIM**

Título: "Avaliação do protocolo de quimioterapia TPE, seguido de radioterapia e Cetuximab, em doentes com cancro da cabeça ou pescoço tratados no Centro Hospitalar do Porto"		Ref.ª: 2017.020 (020-DEFI /020-CES)
		Investigador: Inês Fontes Aluna do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: <u>8/3/07</u> DR. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHP _____
--	--

Parecer Favorável

6/3/07
DR. SEVERO TORRES
1

Em conformidade. Pode ser autorizado

24/02/2017
Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI

centro hospitalar
do Porto

Hospital de Santo António Maternidade Júlio Dinis Hospital Maria Pia

Largo Professor Abel Salazar
4099 - 001 PORTO
www.hgsa.pt

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 15.2.2017	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Avaliação do protocolo de quimioterapia TPE, seguido de radioterapia e Cetuximab, em doentes com cancro da cabeça ou pescoço tratados no Centro Hospitalar do Porto"		Ref.ª: 2017.020 (020-DEFI/020-CES)
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador: Inês Maria Pais da Silva Fontes Serviço Anestesia do CHP

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização de **MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo
Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr.ª Fernanda Manuela, Enf.ª Paula Duarte, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Gonçalo Senhorães Senra.
Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

Data 15.2.2017

A Presidente da CES

Dr.ª Luisa Bernardo